In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













FACULTE DE MEDECINE D'ALGER
MODULE DE CARDIOLOGIE

DOCUMENT OFFICIEL DE REFERENCE
DU MODULE DE CARDIOLOGIE
Distribué et mis sur site web des étudiants
en médecine « la faculté » en juin 2016

Attesté par le Pr D. NIBOUCHE
responsable du module de cardiologie 2015-2016

Ce document pédagogique est destiné
aux étudiants de graduation de cardiologie

LES DIURETIQUES

Auteur : Soraya BOUTAMINE
Fonction : Maitre de conférence B à la faculté de médecine d'Alger.
Année de réalisation du document : 2016

Objectifs pédagogiques

1. Classer les diurétiques selon leur mode d'action rénal
2. Décrire les modes d'action des diurétiques
3. Enumérer leurs principales indications en cardiologie
4. Identifier les moyens de surveillance cliniques et paracliniques des diurétiques
5. Reconnaître les effets indésirables et interactions médicamenteuses des diurétiques.

PLAN

1. INTRODUCTION

Les diurétiques sont des substances qui augmentent la natriurèse par inhibition de la réabsorption tubulaire de sodium luttant contre l'expansion du volume des liquides extracellulaires(1).

2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le néphron représente l'unité fonctionnelle du rein et se répartit entre cortex et medulla, il est composé d'un glomérule, du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé avec une partie grêle et une partie plus épaisse : la branche ascendante, du tube distal et du tube collecteur.
La totalité du sodium plasmatique est filtré par le rein, 1% seulement est excrété, ceci veut dire que 99 % de ce sodium sont réabsorbés par un fantastique travail de réabsorption.

Au niveau du néphron, le sodium est réabsorbé en 4 points :
Tube contourné proximal : à ce niveau, la plus grande partie du sodium est réabsorbée (environ 65 %). Les deux tiers de l'ultrafiltration glomérulaire sont réabsorbés avec le chlorure de sodium et les bicarbonates de façon iso osmotique par rapport au plasma. L'eau suit passivement les mouvements du sodium. A la sortie du tubule proximal, le liquide tubulaire est iso-osmotique au plasma. Le tubule proximal est un lieu de régulation important car il adapte la réabsorption à la charge filtrée; ainsi toute déshydratation entraîne une augmentation de la réabsorption.

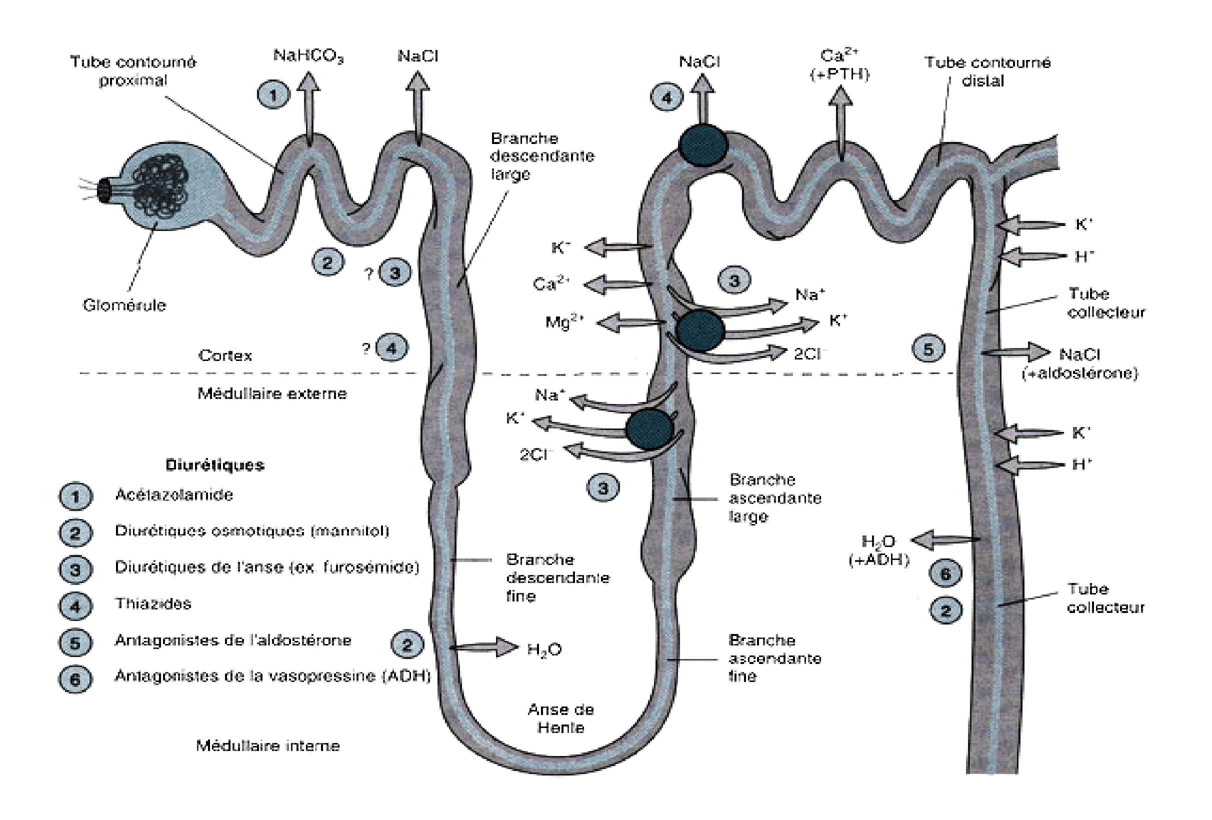
Branche ascendante de l'anse de Henlé: il existe une réabsorption active de chlore et de sodium (25 % du sodium), sans réabsorption d'eau.

Segment proximal du tube contourné distal: à ce niveau, une réabsorption de chlore et de sodium rend le contenu tubulaire hypotonique par rapport au plasma. Ce segment est aussi appelé « segment de dilution ».

L'anse de Henlé est imperméable à l'eau : la réabsorption des ions permet de diluer les urines qui deviennent progressivement hypotoniques en particulier dans le cortex au niveau du segment de dilution. On a ainsi constitution d'une fraction d'eau appelée « eau libre » car non liée à des ions que l'on définit comme étant le volume d'eau qui est éliminé en excès du volume nécessaire pour obtenir une urine de même osmolarité que le plasma. Que devient cette eau libre ?

- En cas de déshydratation, c'est-à-dire dans une situation où l'eau doit être retenue et donc où l'urine doit être concentrée il y a sécrétion d'ADH, l'hormone anti-diurétique ; la paroi du tube collecteur sera rendu perméable à l'eau et l'eau libre va être réabsorbée.
- En cas de surcharge aqueuse, c'est-à-dire dans une situation favorable à la dilution des urines, il n'y a pas de sécrétion d'ADH, les parois du tube collecteur sont imperméables à l'eau et la fraction d'eau libre sera excrétée.

Tube contourné distal -Tube collecteur: c'est à ce niveau qu'est réalisé l'ajustement final de la quantité de sodium éliminé dans les urines. Il existe une réabsorption passive d'eau et 1 à 2 % du sodium est filtré suivant l'hypertonicité médullaire. Il n'existe pas de réabsorption de chlore. Ce déséquilibre de charge est compensé par une élimination d'ions potassium en particulier. Cette perméabilité de l'épithélium tubulaire est régulée par l'aldostérone.



ACTION DES DIURETIQUES SUR LE NEPHRON (2)

3. MODE D'ACTION

Les diurétiques agissent en inhibant la réabsorption du sodium à différents niveaux du néphron.
Leur action concerne aussi les autres composants de l'urine. La connaissance de leurs effets sur la réabsorption tubulaire du potassium est indispensable pour le clinicien et lui permet de distinguer deux groupes :
Les diurétiques hypokaliémiants (diurétiques de l'anse, thiazidiques, apparentés aux thiazidiques)
Les diurétiques épargneurs de potassium (antagonistes spécifiques de l'aldostérone, diurétiques à action tubulaire directe).

4. CLASSIFICATION DES DIURETIQUES

4.1. Diurétiques hypokaliémiants

4.1.1. Diurétiques de l'anse

4.1.1.1. Caractéristiques pharmacologiques

En inhibant la réabsorption de sodium et de chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, il existe une brusque augmentation de la quantité de sodium arrivant au niveau du segment distal du néphron. A ce niveau et dans le tube collecteur, une partie du sodium est réabsorbée sous l'influence de l'aldostérone responsable d'une élimination obligatoire du potassium : cela explique que les diurétiques de l'anse soient hypokaliémiants.

4.1.1.2. Action salidiurétique

L'effet natriurétique est d'apparition rapide (quelques minutes après injection intraveineuse et 30 mn après absorption orale) et de durée relativement brève (3 heures après IV et 6 heures après absorption orale).

4.1.1.3. Effet circulatoire

Les diurétiques de l'anse augmentent le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire par vasodilatation (diminution des résistances vasculaires rénales), les seuls diurétiques utilisés dans l'insuffisance rénale. Ils ont également une action vasodilatatrice sur le système capacitif.[3]

4.1.1.4. Les médicaments

DIC	Spécialité	Dosage	Posologie usuelle
Furosémide	Lasilix Lasilix faible Lasilix Lasilix retard Lasilix	Comprimés 20 mg 40mg 60mg 500mg* Intraveineux 20mg 250 mg*	 1 à2 cp /j 1 à2 cp /j 1cp/j Usage hospitalier 40 à 120 mg/j injection
Bumétamine	Burinex	Comprimés 1 mg 5 mg* Intraveineux 2 mg 5 mg*	 1 cp/j 1 cp/j 0,5 à 5 mg par injection
Pirétanide	Eurélix	Comprimés 6 mg	1 cp/ j

4.1.2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés

4.1.2.1. Caractéristiques pharmacologiques

Les thiazidiques inhibent la réabsorption de chlorure de sodium au niveau du segment de dilution, c'est à dire le segment proximal du tube contourné distal. L'effet natriurétique est moins puissant que celui des diurétiques de l'anse de Henlé. Cette augmentation de la concentration de sodium traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une hypokaliémie(3).

4.1.2.2. Action salidiurétique

Action plus faible que celle des diurétiques de l'anse avec effet peu dose dépendant. Le maximum est donc limité quelque soit la dose.
Les diurétiques thiazidiques ne sont pas actifs chez les patients ayant une insuffisance rénale : l'action salidiurétique s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire

et d'une baisse de la filtration glomérulaire pouvant aggraver une insuffisance rénale pré existante.
.

4.1.2.3. Les médicaments

On considère les thiazidiques vrais : Hydro- et Benzo-chlorothiazide
Les thiazidiques apparentés : Chrortalidone, Xipamide, Indapamide.

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25mg	1 cp/j
Chloralidone	Hygroton	25 mg	1 cp/j
Indapamide	Fludex 2 ,5 Fludex 1 ,5LP	2,5 mg 1,5mg	1 cp/j 1 cp/j
Xipamide	Lumitens	20 mg	1 cp/j

4.2. Diurétiques hyperkaliémants

Il existe deux classes principales de médicaments
Les antagonistes spécifiques de l'aldostérone ex : Spironolactone (Aldactone°),
Les diurétiques, à action tubulaire directe ex : Amiloride (MODAMIDE°)

4.2.1. Caractéristiques pharmacologiques

Ces médicaments inhibent l'absorption des ions sodium (et chlore) au niveau terminal du tube contourné distal et du tube collecteur. Ils diminuent la sécrétion de potassium et de protons et sont donc hyperkaliémiants. Ils antagonisent de façon spécifique et compétitive l'action de l'aldostérone (ceci est probablement lié à leur structure stéroïdienne commune proche de celle de l'aldostérone) au niveau des récepteurs intracellulaires des cellules tubulaires, empêchant l'aldostérone de se fixer à une protéine réceptrice spécifique, il en résulte une inhibition de l'absorption du Na+, un respect de la réabsorption du K+ et de l'ion H+. Ils seront donc d'autant plus efficaces qu'il y a un hyperaldostéronisme(4).

Les diurétiques, à action tubulaire directe agissent sur la membrane du tube contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium. Cette action est indépendante de l'aldostérone.

4.2.2. Action salidiurétique

Ce sont des diurétiques peu puissants car ils agissent au niveau de la partie terminale du néphron ou simplement 1 à 2 % de sodium sont réabsorbés : ils entraînent donc une natriurèse faible. Leur cinétique est longue. Ils perdent leur efficacité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

4.2.3. Les médicaments

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie

Spironolactone Canréboate de potassium Eplerenone	Aldactone cp Soludactone IV INSPRA°	50 mg, 75 mg 100 mg, 200 mg cp à 25 et 50 mg	½ cp à 2 cp 100 à 400 25 à 50 mg /j
Amiloride	Modamide	5 mg	1 à 2 cp / j

4.3. Association de diurétiques

Ce sont des médicaments qui associent un diurétique hyperkaliémiant et hypokaliémant. Cela permet d'associer les effets natriurétiques des molécules de diurétiques hypokaliémiants utilisés en diminuant les risques d'hypokaliémie en raison du blocage de l'échange distal sodium- potassium.
Cependant, l'effet sur l'excrétion urinaire du potassium n'est pas totalement neutralisé. Ainsi, bien que le risque de dyskaliémie soit restreint, il peut persister et une surveillance de la kaliémie est souhaitable.

Spironolactone – Altizide (Aldactazine 25 mg/15 mg)
Amiloride – Hydrochlorothiazide (Modiurétic 5 mg/150 mg)
Amiloride - Furosémide (Logirène 50 mg/40 mg)
Triamtérène - Hydrochlorothiazide (Prestole 50 mg/25 mg)

5. INDICATIONS DES DIURETIQUES

5.1. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque systolique entraîne une diminution du débit cardiaque, responsable
- En amont, d'œdème pulmonaire.
- En aval, d'une diminution de débit sanguin rénal qui entraîne une activation du système rénine- angiotensine - aldostérone. Cette rétention hydro sodée est responsable d'une hyperpression veineuse et d'œdème des membres inférieurs.

Devant un œdème aigu du poumon ou une insuffisance cardiaque congestive décompensée, on aura recours aux diurétiques de l'anse par voie intraveineuse dont le délai d'action est de 3 mn environ. Ils sont d'autant plus efficaces que la dose initialement est forte. La diminution de la pression capillaire pulmonaire qu'ils entrainent survient avant que n'augmente la diurèse, suggérant l'effet veino-dilatateur(5)(6).
A la phase chronique de l'insuffisance cardiaque, l'association des diurétiques hyper et hypokaliémiants est souhaitable.
Une surveillance du traitement par diurétiques est nécessaire :

<u>Clinique</u>
Diminution de la dyspnée, des œdèmes et du poids; surveillance de la courbe de diurèse et contrôle de la pression artérielle.
<u>Biologique</u>
La créatininémie et l'urée doivent être contrôlées afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle (qui nécessite alors la diminution des diurétiques). La kaliémie doit être

très surveillée. L'hypokaliémie est à redouter particulièrement chez les patients sous digitaliques car peuvent favoriser la survenue de trouble du rythme sévère (torsade de pointe).
Enfin, la natrémie doit être contrôlée: l'hyponatrémie est la traduction d'une activation excessive du système Rénine – Angiotensine – Aldostérone et représente un facteur pronostic péjoratif (hyponatrémie de dilution).

5.2. Hypertension artérielle

De façon consensuelle, on considère que le mécanisme anti hypertenseur des diurétiques réside essentiellement dans l'induction d'une balance sodée négative.[7]
Au tout début, la baisse tensionnelle s'explique par l'abaissement du débit cardiaque. Au-delà de la 4ème semaine, on constate la persistance de la baisse tensionnelle alors que le débit cardiaque est revenu à son niveau initial et que les résistances périphériques sont abaissées. Indépendamment de leur action vasodilatatrice artériolaire à long terme, les diurétiques augmentent la compliance des gros troncs artériels ce qui a comme conséquence la baisse de la pression pulsée.
Les diurétiques peuvent être prescrits en monothérapie ou en association avec les autres classes. Ils sont particulièrement indiqués dans :
HTA du sujet âgé(8).
HTA et Insuffisance rénale (Diurétiques de l'anse).
HTA Maligne (En association).
HTA secondaire à l'hyperaldostéronisme (Syndrome de Conn) : Aldactone

5.3. Autres indications

5.3.1. Ascite cirrhotique : dans cette situation, il existe un hyper aldostéronisme important qui nécessite en première intention la prescription de Spironolactone. Si nécessaire, l'association aux diurétiques de l'anse est possible.

5.3.2. Hypercalcémie : Le furosémide augmente l'élimination urinaire du calcium. Il peut être utilisé en association à d'autres thérapeutiques plus spécifiques.

5.3.3. Hyperkaliémie : les diurétiques de l'anse d'action rapide peuvent être utilisés dans les hyperkaliémies modérées.

5.3.4. Insuffisance rénale : Au cours de l'insuffisance rénale aiguë afin d'obtenir une reprise de la diurèse, de l'insuffisance rénale chronique pour entretenir la diurèse ou au cours des syndromes néphrotiques, seuls les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés(9).

6. EFFETS INDESIRABLES

Ils sont potentiellement graves.

6.1.Effets hydroelctrolytiques

6.1.1.Déshydratation

Elle est favorisée par une prescription prolongée ou des posologies élevées de diurétiques. Elle est fréquente lors des régimes sans sel strict, chez les sujets âgés (en particulier, lors d'une diminution de l'apport hydrique et lors des épisodes de diarrhée, de vomissements et

lors des fortes chaleurs).Il faut alors rechercher des symptômes tels que la soif, l'asthénie, la sécheresse de la bouche ou le pli cutané.

6.1.2.Hypokaliémie

L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les diurétiques de l'anse et à un moindre degré les thiazidiques.(10).
Les sujets exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux dont les apports sodés sont élevés (échanges Na-K dans le tube collecteur) et présentant un hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire).
La mesure de la kaliémie est indispensable avant tout traitement puis régulièrement au cours du suivi. Une kaliémie égale ou inférieure à 3,6 mEq/L impose une compensation (aliments riches en K ou Supplémentation potassique) et surtout l'adjonction d'un diurétique épargnant le potassium.

6.1.3. Hyponatrémie

Les diurétiques peuvent favoriser les hyponatrémies de déplétion dont le traitement nécessite une réhydratation avec recharge en sodium.

6.1.4.Hyperkaliemie

Propre aux diurétiques d'épargne potassique. Plusieurs facteurs augmentent ce risque :
Prise de diurétiques épargneurs de potassium
Insuffisance rénale
Néphropathie diabétique
Administration simultanée d'un IEC ou d'ARAII
Prise d'AINS
Supplémentation potassique.

6.1.5.Hypercalciurie

Propre aux diurétiques de l'anse.

6.1.6.Hypomagnésemie

Elle s'observe essentiellement sous diurétiques de l'anse, et à un moindre degré après prise de thiazidiques.

6.1.7.Alcalose métabolique

Complication non rare de diurétiques kaliurétiques (Diurétiques de l'anse et thiazidiques) du fait de la stimulation de la réabsorption proximale des bicarbonates et de la stimulation de la synthèse d'ammonium en raison de la déplétion potassique.

6.1.8.Acidose métabolique hyperchlorémique

Complication des diurétiques épargneurs de potassium.

6.2.Effets métaboliques

6.2.1.Hyperuricémie

Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques peuvent provoquer des crises de gouttes. Une surveillance de l'uricémie au début du traitement doit être faite.

6.2.2.Hyperglycémie et perturbation du bilan lipidique

Les thiazidiques favorisent l'hyperglycémie et ils peuvent aggraver de façon dose dépendante, un diabète pré existant. De même, les thiazidiques entraînent une élévation du cholestérol total, du LDL et des VLDL ainsi que des triglycérides.

6.3.Autres effets secondaires

6.3.1.Accidents immuno-allergiques

Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques ont des structures biochimiques proches de celles des sulfamides: un antécédent d'allergie aux sulfamides doit rendre très prudente l'utilisation des diurétiques hypokaliémiants.

6.3.2.Gynécomastie

Celle-ci peut se voir lors d'un traitement par Spironolactone (5 % des cas) en raison de la structure chimique voisine de celle des œstrogènes. Cet effet est dose dépendant. L'éplérenone, inhibiteur sélectif des récepteurs aux minéralocorticoïdes sans action sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, à la progestérone ou aux androgènes est sans effets secondaires endocriniens de la sprironolactone..

7.INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Différentes interactions liées à des associations de médicaments sont à envisager :

7.1.Associations de diurétiques

Mise à part l'association hyper-hypokaliémiant, la prescription de plusieurs diurétiques n'est pas bénéfique surtout si les deux médicaments appartiennent à une même classe. Ne pas associer à l'intérieur d'un groupe hyper ou hypo.
Une association hyper-hypo associe deux médicaments qui n'ont pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques : ainsi il est impossible d'équilibrer totalement les durées d'action respectives des 2 médicaments et donc leur effets sur la sécrétion de K : les risques de dyskaliémie sont réduits de façon appréciable mais pas totalement.

7.2.Autres médicaments hypokaliémiants

Les associations qui favorisent l'hypokaliémie ou que celles-ci rendent dangereuses sont particulièrement néfastes : Ex. : En cas d'hypokaliémie, la toxicité des digitaliques augmente, ceci est également vrai pour certains anti-arythmiques (qui donnent des torsades de pointe) : quinidiniques, sotalol, amiodarone, bepridil. L'utilisation de corticoïdes ou de laxatifs peut augmenter l'hypokaliémie.

7.3.Médicaments à forte fixation protéique

Les diurétiques entrent en compétition avec d'autres médicaments pour les sites de fixation aux protéines plasmatiques. Ex : les diurétiques peuvent majorer la concentration plasmatique des anti-vitamines K.

7.4. Anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices d'où un risque d'insuffisance rénale aiguë par diminution de la filtration glomérulaire, d'où également la possibilité d'une diminution de l'effet natriurétique. Ce risque est particulièrement important chez le sujet deshydraté sous l'effet des diurétiques.

7.5. Aminosides

Les diurétiques de l'anse majorent les effets oto et néphrotoxiques des aminosides. Ceci apparaît en particulier chez l'insuffisant rénal pour lequel la toxicité des aminosides risque d'être majorée par la baisse du volume plasmatique entraînée par des diurétiques efficaces comme les diurétiques de l'anse menant à une concentration accrue.

7.6. Lithium

Les diurétiques réduisent la clairance urinaire du lithium et en l'absence d'une adaptation de la posologie sont susceptibles de provoquer une intoxication par le lithium.

REFERENCES

1. Fournier A. La thérapeutique diurétique moderne : Bases physiopathologiques. Presse Med 1970 ;78 :705-16.

2. Chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.2.

3. Jones G, Niguyen T, Sambook P. Thiazides diuretics and factures : can metaanalysis help ? J Bone Miner Res 1995 ; 20 : 106-11.

4. Billard E et al. Pharmacocinetique des diuretiques. In : Brissac AM, Safar M,editors. Les diurétiques. Editions inserm ; 1998.p.80-104.

5. Alexandre M, Dider P. Insuffisance cardiaque aigue, collection le point sur, springer verlag France, 2006.

6. Benezet J F. Œdème aigu du poumon, EMC D'URGENCE, 25-020 –C-20

7. A.K. Bidani, K.A. Griffin Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy Hypertension, 44 (2004), pp. 595–601 A. Davison, S. Cameron, J. Grunfeld (Eds.), Hypertension, 43 (2004), pp. 352–357

8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.

9. kan tarovich F et Al. High-dose Furosemide for estabilished ARF. A prospective randomized double blind placebo contrilled multicenter trial. Am J Kidney Dis. 2004 ; 44 : 402-9.

10. Palmer B et al. Normal acid base balance and metabol acidosis. Inc : Fehally J, editor. Comprehensive Clinical Nephrology. London : Mosby ;2000. Presne C et al. Therapeutique diurétique. Nephrologie et thérapeutique 3 (2007) 392-426 .